

STIC-ILL

From: Bahar, Mojdeh
Sent: Friday, December 29, 2000 2:04 PM
To: STIC-ILL
Subject: Articles

Could you please pull the following articles for me

L10 ANSWER 1 OF 41 MEDLINE

AN 2000264937 MEDLINE

DN 20264937

TI Invasive examination of cardiovascular disease.

AU Horimoto M; Takenaka T; Igarashi K; Inoue H; Akino M

CS Division of Cardiology, Sapporo National Hospital.

SO RINSHO BYORI. JAPANESE JOURNAL OF CLINICAL PATHOLOGY, (2000 Feb) 48 (2)

128-37. Ref: 28

Journal code: KIV. ISSN: 0047-1860.

CY Japan

DT Journal; Article; (JOURNAL ARTICLE)

General Review; (REVIEW)

(REVIEW LITERATURE)

LA Japanese

EM 200009

EW 20000902

L10 ANSWER 5 OF 41 MEDLINE

AN 1999242350 MEDLINE

DN 99242350

TI Short-term and long-term effects of low-density lipoprotein (LDL) apheresis on restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty (PTCA): is lowering Lp(a) by LDL apheresis effective on restenosis after PTCA?

AU Kanemitsu S; Takekoshi N; Matsui S; Tsugawa H; Ohkubo S; Kitayama M; Matsuda T; Senma J; Masuyama K; Yamagata T; Murakami E

CS Department of Cardiology, Kanazawa Medical University, Kahoku-gun, Ishikawa-ken, Japan.

SO Ther Apher, (1998 Feb) 2 (1) 65-70.

Journal code: DBB. ISSN: 1091-6660.

CY United States

DT Journal; Article; (JOURNAL ARTICLE)

LA English

FS Priority Journals

EM 199907

EW 19990703

L10 ANSWER 6 OF 41 MEDLINE

AN 1999240278 MEDLINE

DN 99240278

TI Clinical application and effectiveness of low-density lipoprotein apheresis in the treatment of coronary artery disease.

AU Daida H; Yamaguchi H

CS Department of Cardiology, Juntendo University School of Medicine, Tokyo, Japan.

SO Ther Apher, (1997 Aug) 1 (3) 253-4.

Journal code: DBB. ISSN: 1091-6660.

CY United States

DT (CLINICAL TRIAL)

Journal; Article; (JOURNAL ARTICLE)

LA English

FS Priority Journals

循環器疾患の観血的検査

堀本和志*¹ 竹中孝*² 五十嵐慶一*³
井上仁喜*⁴ 秋野正敏*⁵

Invasive Examination of Cardiovascular Disease

Masashi HORIMOTO, MD*¹, Takashi TAKENAKA, MD*²,
Keiichi IGARASHI, MD*³, Hitoki INOUE, MD*⁴ and Masatoshi AKINO, MD*⁵

Invasive cardiovascular examination by coronary angiography and by using a Doppler guide wire, a pressure guide wire and intravascular ultrasound has extensively developed. A Doppler guide wire is used for measurement of flow velocity and evaluation of coronary blood flow. Previous studies demonstrated by assessing maximum coronary vasodilatory capacity that endothelium-dependent or independent vasodilation was impaired in hypertension and hypercholesterolemia or in syndrome X. Elevation of coronary vascular resistance during coronary microvascular spasm has been verified by using a Doppler wire.

A pressure guide wire provides coronary transstenotic pressure and is available in calculating myocardial fractional flow reserve (FFR_{myo}). FFR_{myo} is an important parameter to assess the coronary functional stenosis that is culprit for myocardial ischemia. It is calculated from the ratio of the mean transstenotic pressure to the mean pressure proximal to the stenosis during maximum coronary hyperemia. The value of FFR_{myo} considered as necessary for coronary intervention is below 0.75.

Intravascular ultrasound (IVUS) is applied as both a diagnostic tool and for intervention purpose. It enabled tissue characterization of the vascular wall as well as measurements of vascular diameter, vascular lumen area and plaque area. It also aided in optimal device selection, decision of interventional endpoint and assessment of restenosis. IVUS promoted deployment of high-pressure stents to obtain a large post-procedural lumen area as well as abolition of anticoagulation in case of optimal stent deployment.

Coronary angiography has been developed to investigate the pathogenesis of acute coronary syndrome, where disrupted yellow plaque and overlying thrombus play important roles. Angioscopy has also evidenced regression of intimal hyperplasia after coronary stenting.)

[Jpn J Clin Pathol 48: 128~137, 2000]

*¹⁻⁵Division of Cardiology, Sapporo National Hospital, Sapporo 003-0804

【Key Words】ドップラーガイドワイヤ (Doppler guide wire), プレッシュャガイドワイヤ (pressure guide wire), 血管内超音波法 (intravascular ultrasound), 冠血管内視鏡 (coronary angiography), 冠血流予備能 (coronary flow reserve), 心筋血流予備量比 (myocardial fractional flow reserve)

循環器疾患の観血的診断法 (Table 1) には、古く 膜心筋生検による組織診断法があった。その後、
から心臓カテーテル法、各種の心血管造影法や心内 Doppler guide wireを用いた冠血流速度測定により

*¹⁻⁵ 国立札幌病院循環器科 (〒003-0804 札幌市白石区菊水4条2丁目)

Table 1 Invasive cardiovascular examination

1. Cardiac catheterization
2. Coronary angiography, Ventriculography
3. Endomyocardial biopsy
4. Doppler guide wire for evaluation of coronary flow
5. Pressure guide wire for evaluation of fractional flow reserve
6. Intravascular ultrasound
7. Coronary angiography

血流量を計算し、心筋内微小血管の拡張能が評価可能となった。また、pressure guide wireにより冠狭窄部末梢の血圧を測定して心筋血流予備量を算出し、冠狭窄の心筋虚血への関与を正確に把握出来るようになった。

一方、血管内超音波法は血管内腔の状況やplaqueないし石灰化を含む血管壁の組織性状を明らかにし、冠 interventionの選択とそのエンドポイントの決定にも繁用され、再狭窄評価にも用いられている。また、血管内視鏡による急性冠症候群での冠内血栓とplaqueの観察から、急性心筋梗塞における冠閉塞機序が明かになった。本稿では、循環器疾患、特に冠疾患における観血的検査法として、Doppler guide wire, pressure guide wireを用いた方法、血管内超音波法、血管内視鏡について述べる。

I. Doppler guide wireによる 冠血流速度測定

Doppler guide wire (Fig. 1) は径0.014インチで先端に12MHzの超音波クリスタルを装備し、冠血流速度の測定に使用される。クリスタルの先端から5mm先の測定領域内の最大流速 (peak velocity: PV) が波形表示される。冠動脈左前下行枝近位部の血流速度波形を Fig. 2 に示す。冠動脈内の血流波形は拡張期優位であり、一心周期のPVを時間積分して得た平均値をaverage peak velocity (APV) と呼び、拡張期と収縮期のPVの平均値をそれぞれaverage diastolic PV (DPV), average systolic PV (SPV) と呼び、その比率をdiastolic-systolic velocity ratio (DSVR) と呼ぶ。

血流速度測定は拡張期と収縮期の血流状態を把握する他に、adenosineやpapaverine投与時の最大血流量と安静時血流量の比から冠血管拡張能 (coronary flow reserve, 冠血流予備能) の評価にも用いられる (Table 2)。冠血管拡張能には、上記薬物の血管平滑筋に対する直接的効果としての内皮非依存性血管

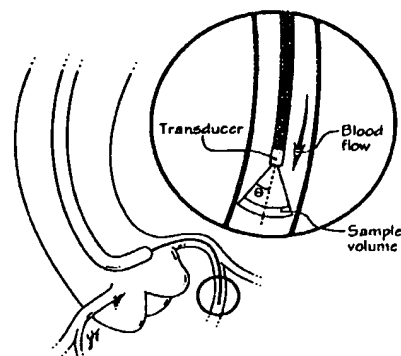


Figure 1 Schema of a Doppler guide wire.
Sample volume is 5mm distal to the tip of the wire.

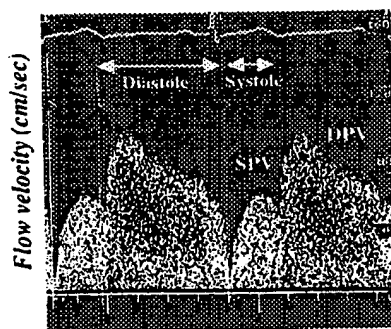
拡張能とacetylcholine (ACh) や substance P による内皮細胞のNO産生を介した内皮依存性血管拡張能がある。いずれも安静時に対する薬物負荷時のAPVの比で評価する。

AChを左冠動脈内に注入した時の左前下行枝近位部の血流速度変化を Fig. 3 に示す。注入前のAPVはACh 50 μ g注入後に上昇し血流量が増すが、100 μ g注入後にはむしろ低下して血流量が減る。これは高濃度のAChがムスカリン作用により直接血管平滑筋に作用して、抵抗血管を収縮させたためである。造影剤を血管内に注入した時にも、流量依存性の血管拡張をきたしAPVは上昇して血流は増加する。

Doppler guide wireを用いた血流速度測定により、高血圧症や高脂血症では内皮依存性の冠拡張能が低下しており¹²⁾、高血圧症ではACE阻害薬やCa拮抗薬の投与により、高脂血症ではHMG-CoA還元酵素阻害薬の長期投与により内皮依存性冠拡張能の改善することが明らかになった^{3)~6)}。一方、心外膜冠動脈に異常がなく心筋内微小血管障害による症候群Xでは、内皮非依存性と内皮依存性の血管拡張能の障害が証明された⁷⁾⁸⁾。Fig. 4は症候群X患者の内皮非

Table 2 Doppler guide wire

1. Evaluation of coronary flow
Antegrade flow, Retrograde (collateral) flow
Diastolic-systolic velocity ratio (DSVR)
2. Coronary vasodilatory capacity (Coronary flow reserve)
Endothelium-dependent vasodilation
Endothelium-independent vasodilation



Coronary Flow Velocity Profile
Average Peak Velocity (APV)
Average Diastolic Peak Velocity (DPV)
Average Systolic Peak Velocity (SPV)
DPV to SPV Ratio (DSVR)

Cardiac cycle

Figure 2 Flow velocity pattern in the coronary artery.

Flow velocity is shown as peak velocity in the sample volume and dominant in diastole. Average peak velocity indicates a summation of the peak velocity in a cardiac cycle divided by the time of the cycle.

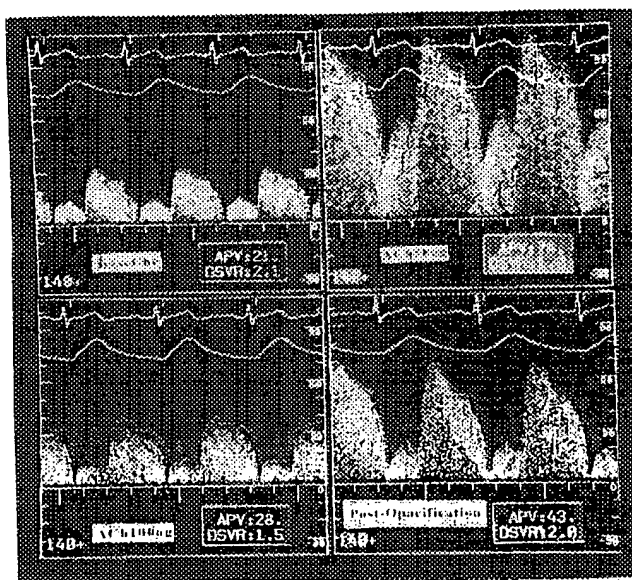


Figure 3 Flow velocity changes with intracoronary acetylcholine (ACh) and at post-opacification. Average peak velocity (APV) at baseline is 21cm/sec. It increases with 50µg of ACh and decreased with 100µg of ACh. Intracoronary injection of contrast medium (shown as post-opacification) increases flow velocity.

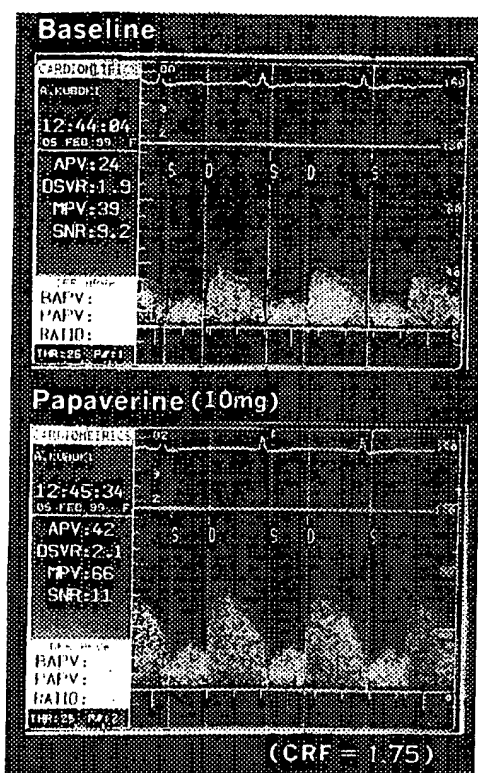


Figure 4 Coronary flow reserve in a patient with syndrome X.

Intracoronary papaverine of 10mg increases APV from 24cm/sec to 42cm/sec, indicating coronary flow reserve of 1.75. MPV indicates maximum flow velocity in a cardiac cycle.

依存性冠拡張能を示し、負荷前のAPVが24cm/secでpapaverine負荷後のそれが42cm/secであり、冠血流予備能は1.75で正常値(2.5~4.0)よりも低下している。

冠動脈攣縮時の冠動脈内の血流速度変化を検討すると⁹⁾、冠攣縮部の血流速度は冠攣縮の進行とともに減少し、完全閉塞すると血流は途絶するが、血流波形はその過程で拡張期優位から収縮期優位に転じ、冠攣縮の回復により血流が再開すると、収縮期優位から平常の拡張期優位の血流に戻る。

これまで心筋内微小血管の攣縮は冠動脈造影では確認できないため、胸痛を伴う心電図上のST偏位と正常な心外膜血管像から推定されてきたが、この攣縮を証明するためには心筋内微小血管の抵抗変化を

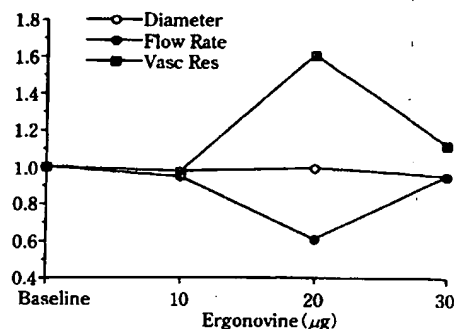
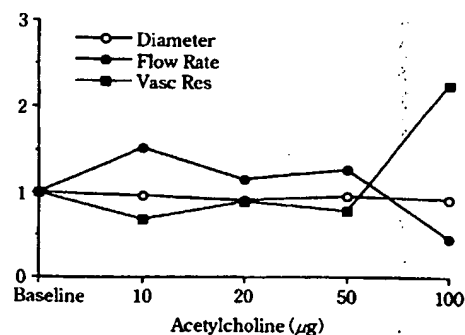


Figure 5 Changes in coronary diameter, flow rate and coronary vascular resistance during microvascular spasm evoked with intracoronary acetylcholine and ergonovine.

Flow rate is calculated from average peak velocity and vascular diameter. Vascular resistance is a ratio of mean coronary blood pressure to flow rate. Vasc Res : vascular resistance.

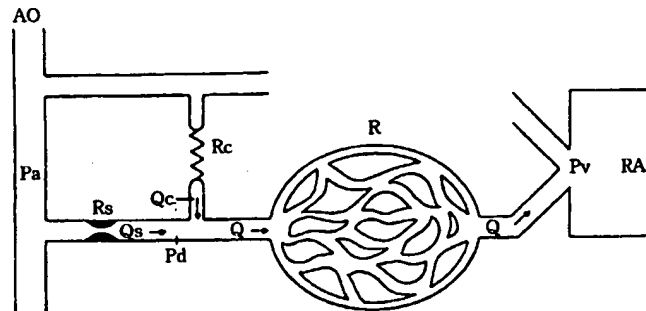
評価する必要がある。AChとergonovineを左冠動脈内に注入し、その前後で冠血管内血流速度、冠動脈径と冠血管内血圧を計測し、冠血管抵抗を算出した(Fig. 5)。AChでは100µg注入時に、ergonovineでは20µg注入時に胸痛が出現して心電図V3-sのST上昇を認め、冠動脈造影で冠攣縮を認めないが、算出した冠血流量は減少し血管抵抗は増加して、冠微小血管の攣縮を間接的に証明し得た¹⁰⁾。

II. Pressure guide wire による 心筋血流予備量比の評価

pressure guide wireは先端から3cm近位部にfiber-opticセンサーを装備した径0.014インチのguide wire

Average peak velocity
decreased.

post-opacification.
and decreased with 100µg
decreased flow velocity.



AO, aorta; Pa, arterial pressure; Pd, distal coronary pressure; Pv, venous pressure; Q, blood flow through the myocardial vascular bed; Qc, collateral blood flow; Qs, blood flow through the supplying epicardial coronary artery; R, resistance of the myocardial vascular bed; Rc, resistance of the collateral circulation; Rs, resistance of the stenosis in the supplying epicardial coronary artery; RA, right atrium.

Figure 6 Schematic model of coronary vasculature with a coronary stenosis.
(Cited from Circulation 87: 1354~1367, 1993)

Myocardial fractional flow reserve is simply calculated by the ratio of Pd/Pa , where Pd and Pa indicate mean transstenotic pressure and mean pressure proximal to the stenosis, respectively.

で、冠動脈内に挿入して冠狭窄部遠位の血圧を測定する目的で使用する。冠狭窄が存在すると、冠血行再建の必要性の有無すなわちその狭窄が心筋虚血に関与するか否かを評価する必要がある。このため、狭窄がある場合の最大心筋血流量と狭窄がないと仮定した場合のそれとの比すなわち心筋血流予備量比 (myocardial fractional flow reserve: FFRmyo) を指標にする¹¹⁾¹²⁾。FFRmyoは、心筋虚血の責任病変を同定する時、負荷タリウム心筋シンチグラム所見が不確実の時、interventionの続行か中止かを決定する時に有用である。

adenosineあるいはpapaverineにより心筋に最大充血をきたした時、FFRmyoは $(Pd-Pv)/(Pa-Pv)$ で計算され (Fig. 6)、一般的に冠静脈圧 (Pv) が低い場合には Pd/Pa で代用される¹³⁾。なおPaとPdはそれぞれ最大冠血流時の冠狭窄部近位部と遠位部の平均血圧であり、前者は冠動脈内カテーテルで後者は pressure guide wireにて測定する。

FFRmyo < 0.75では、冠狭窄により心筋虚血を生じるため冠interventionの適応がある。したがって intervention後に FFRmyo > 0.75 でなければその手技は不十分と判断される。反対に、FFRmyo > 0.75では冠interventionは不要で、その後の心事故発生率も低い¹³⁾。FFRmyo < 0.75は、IVUSで計測した狭窄部の最

小内腔面積 < 3.0mm² とその面積狭窄度 > 60% に一致する¹⁴⁾。

狭心痛のある54歳男性例を呈示する。冠動脈造影にて左冠動脈前下行枝近位部 (seg. 6) に90%狭窄を認めるが (Fig. 7A, 矢印)、Tl心筋シンチグラムで虚血が明確でないためFFRmyoを測定した (Fig. 7B)。papaverine負荷により最大充血をきたした後の冠動脈狭窄部遠位の平均血圧は73mmHgで狭窄部近位の平均血圧は89mmHgで、その比が0.82のため機能的狭窄はないと判断しintervention不要と結論した。

III. 血管内超音波法 (Intravascular ultrasound, IVUS)

カテーテル先端に装備した超音波振動子により血管の短軸断層エコー像を得る方法であるが、最近では auto pull-backにより血管の長軸方向の観察も可能になった。IVUSで冠動脈は内膜、中膜、外膜の三層構造を示し、中膜は無エコー帯としてみられ、冠動脈造影では把握できない冠動脈壁の組織性状、すなわち plaqueや石灰化の部位と広がり、plaqueの性状 (soft, hard) とその面積、血管内径や血管内腔面積を測定でき、冠動脈解離や内膜 flapも観察できる (Table 3)。

血管壁の動脈硬化病変で線維筋性成分を多く含む

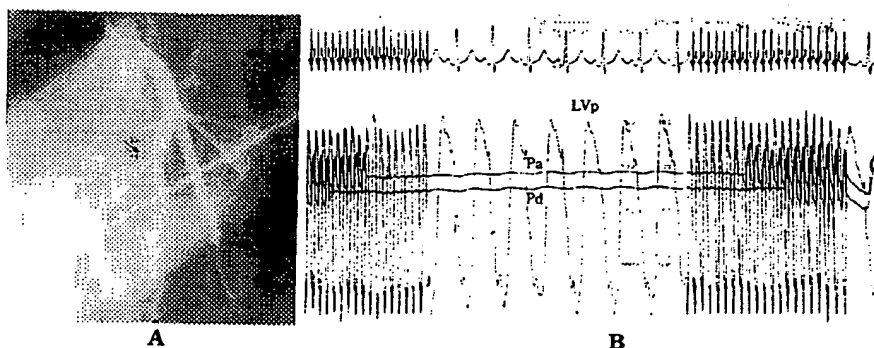


Figure 7 A: A coronary angiogram showing a 90% organic stenosis at the proximal left anterior descending coronary artery (Cranially-tilted left anterior oblique view). B: Blood pressure and electrocardiographic monitoring. Mean transstenotic pressure (Pd) and mean pressure proximal to the stenosis (Pa) were 73 mmHg and 89 mmHg, respectively, indicating myocardial fractional flow reserve of 0.82. Left ventricular pressure (LVp) is also shown.

Table 3 Intravascular ultrasound (IVUS)

1. Vascular diameter (internal, media to media)
Lumen area, Plaque area
2. Vascular tissue characterization
Plaque characterization
soft : lipid rich
hard : fibrous tissue
Calcification
Intimal flap, Dissection
3. Coronary stenting
optimal stent size and stent expansion

組織はエコー輝度が弱く、膠原線維に富む線維組織はエコー輝度が高い。石灰化組織は高エコー輝度であり、その外側に音響陰影を伴う。脂肪組織と plaque 内出血は低輝度エコーである。一般的に soft plaque は線維筋性成分に富み外膜よりも輝度が低く、hard plaque は膠原線維の多い線維組織からなり、輝度は高いが音響陰影を引かない。

IVUS は石灰化の検出に優れており、浅在性の高度石灰化病変には、冠動脈形成術や directional coronary atherectomy よりも rotational atherectomy が効果的である。IVUS では血栓を同定しにくい、コントラスト剤注入時や血流のカラー表示では陰影欠損として観察される。以上より、最適 intervention の選択、stent や balloon サイズの決定、stent 留置後の stent 拡張度合の評価、directional coronary atherectomy 施行時の plaque 切除方向の決定や冠 intervention のエンドポイントの決定に IVUS は極めて有用であ

る^{15)~18)}。

IVUS により、冠動脈形成術後の早期再狭窄が内膜増殖ではなく、血管の弾性収縮によるものであることが判明した。また、stent 留置後の血管造影で stent が至適に拡張していると判断された例でも、IVUS により拡張不十分であることが観察され、このため stent 留置時の高圧 balloon 拡張が推奨され、stent 留置後の抗凝固療法が不要になった¹⁹⁾。

以下に IVUS の実例を示す。57 歳男性の冠動脈造影で、左前下行枝近位部 (seg. 6) に 50% 狭窄を見るが (Fig. 8A, 矢印)、IVUS (Endosonics 社製 3.5F) では偏心性の soft plaque が 2 時から 10 時の方向に認められ (Fig. 8B)、最小血管内腔は 2.8mm であった。次に、75 歳男性の冠動脈造影で左前下行枝近位部 (seg. 7) に 99% 狭窄を認め (Fig. 9, 左上, 矢印)、径 2.5mm の balloon による冠動脈形成術後の IVUS (Fig. 10) では同心性 plaque があり、4 時から 6 時に石灰化を含む hard plaque を認め、IVUS のシャフトが血管内腔にほぼ wedge している。径 4mm の gxf stent にて病変部を拡張したが、冠動脈造影にて造影剤が stent 部で停滞し (Fig. 9, 左下, 矢印)、IVUS でみて拡張不十分のため径 4.5mm の balloon による後拡張で終了した。病変部内径は 4.1mm に拡大し (Fig. 11)、冠動脈造影で狭窄はなく stent 部での造影剤の停滞を認めない (Fig. 9, 右下)。

IV. 冠血管内視鏡 (coronary angioscopy)

血管内視鏡は血管内腔の形態や血管壁の色調の観

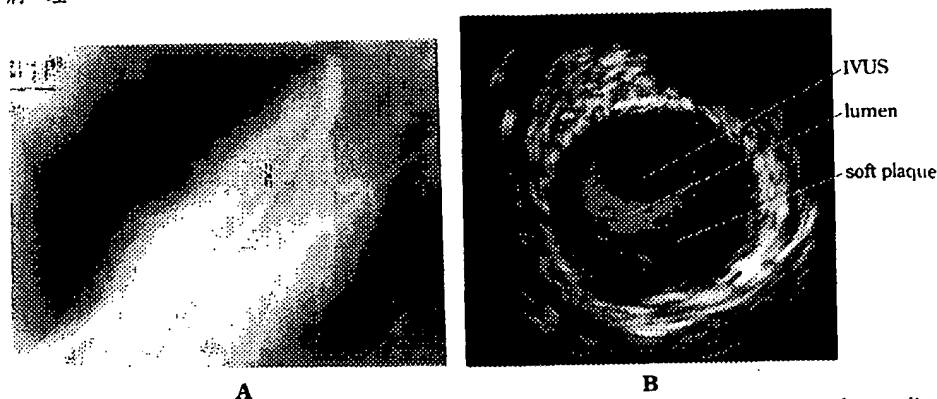


Figure 8 A: A coronary angiogram showing a 50% organic stenosis of the proximal left anterior descending coronary artery (Cranially-tilted left anterior oblique view). B: Intravascular ultrasound (IVUS) image at the coronary stenosis. Broad eccentric soft plaque is shown at the stenosis with a narrowed lumen colored as red.

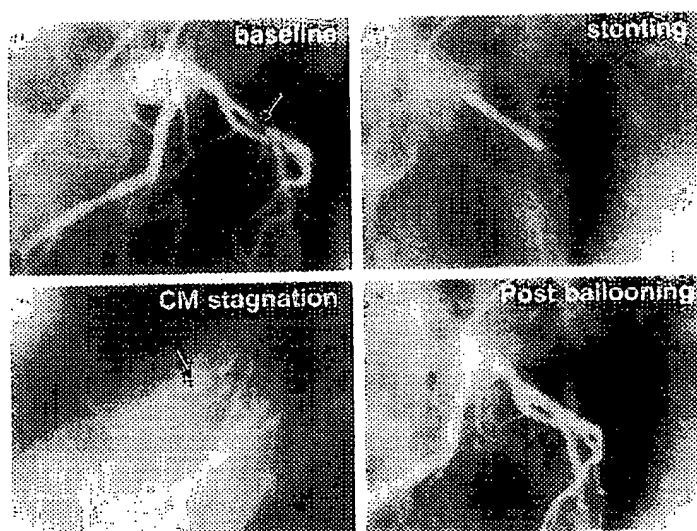
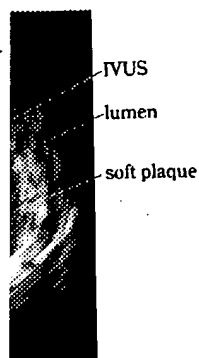


Figure 9 Serial coronary angiograms at coronary intervention. A 99% stenosis is shown at the proximal left anterior descending coronary artery (left upper pannel, caudally-tilted right anterior oblique view). Although a gfx stent of 4.0 mm diameter was deployed at the lesion (right upper pannel), stagnation of contrast medium (CM) at the stent site is noted due to incomplete stent-intimal contact (an arrow in the left lower pannel, cranially-tilted left anterior oblique view). After the additional post-dilatation with a 4.5mm balloon, a coronary angiogram showed a sufficient dilation of the stent site without CM stagnation.

察に使用され、特にplaque破綻や血栓の検出に優れている (Table 4)^{19~22)}。血管の正常内膜は白色で平坦であるが、粥腫が内膜下に形成されると黄色で内膜表面は隆起する。白色 plaqueに比較して黄色

plaqueは脂質に富み破綻しやすい。黄色 plaqueは線維性皮膜が薄く、白色 plaqueはそれが厚いためlipid coreの色が透過しにくくなっている。急性冠症候群では黄色 plaqueが、安定狭心症では白色 plaqueが高



anterior descending
r ultrasound (IVUS)
stenosis with a nar-

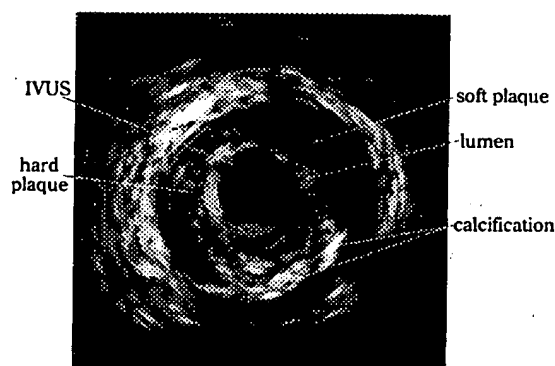


Figure 10 IVUS image at the stenosis site after angioplasty with a 2.5 mm balloon. A concentric soft plaque is noted with in part a hard plaque and calcification. A narrowed vascular lumen is shown as red with an almost wedged IVUS shaft.



Figure 11 IVUS image at the stent site after additional post-dilatation with a 4.5 mm balloon. A large lumen shown as red is obtained.

Table 4 Coronary angiography

1. Plaque
Color (yellow : lipid-rich, vulnerable to disruption)
(white : stable)
Rupture
2. Thrombus (red, white, mixed)
3. Intimal flap
4. Dissection
5. Evaluation of acute coronary syndrome and vascular remodeling

率に検出され²⁰⁾, plaqueの色彩で冠動脈の病態をほぼ判断できる。

急性冠症候群では, 黄色 plaqueが破綻して血栓が形成され, 冠動脈を閉塞することが明らかにされている^{20~22)}. plaque破綻後にまず血小板からなる白色血栓が形成されて血流うっ滞を生じ, その後に赤血球とフィブリンからなる赤色血栓が形成され冠閉塞に至る。赤色血栓は新しい血栓であり, 白色血栓は古い血栓であることが病理学的にも確かめられている。急性心筋梗塞での赤色血栓と白色血栓の検出率は92.7%と89.1%であり, 心筋梗塞での血栓合併率は高い。不安定狭心症と安定狭心症での血管内視鏡的血栓の合併率はそれぞれ74%と15%で, 血管内視鏡と血管造影での血栓検出率はそれぞれ61%と20%で, 血管内視鏡での血栓検出頻度は高い²³⁾。冠動脈内stent留置後の長期観察で, 早期に肥厚した新生内膜が薄くなり血管リモデリングの生じることが最近報告されている²⁴⁾。

V. おわりに

循環器疾患, 特に冠疾患に対する最近の観血的検査には, Doppler guide wire, pressure guide wire, 血管内超音波法, 血管内視鏡があり, 冠疾患の病態解明, 冠動脈内腔と血管壁の構造把握, 至適interventionとそのエンドポイントの決定に重要な役割をなしている。今後の冠interventionの進歩とともに, これらの検査法がますます繁用されると思われる。

謝辞: 本論文中の研究にあたりご協力頂いた穴田 毅氏に深謝します。

文 献

- 1) Egashira K, Inou T, Hirooka Y, et al : Impaired coronary blood flow response to acetylcholine in patients with coronary risk factors and proximal atherosclerotic lesions. J Clin Invest 91 : 29~37, 1993
- 2) Zeiher AM, Drexler H, Saurbier B, et al : Endothelium-mediated coronary blood flow modulation in humans : Effects of age, atherosclerosis, hypercholesterolemia, and hypertension. J Clin Invest 92 : 652~662, 1993
- 3) Egashira K, Hirooka Y, Kai H, et al : Reduction in serum cholesterol with pravastatin improves endothelium-dependent coronary vasomotion in patients

vn at the proximal left anterior oblique view). upper pannel), stagnant-intimal contact (after the additional post-dilatation of the stent

すい。黄色 plaqueは線はそれが厚いためlipidている。急性冠症候群症では白色 plaqueが高

- with hypercholesterolemia. *Circulation* 89 : 2519~2524, 1994
- 4) Mancini GB, Henry GC, Macaya C, et al : Angiotensin-converting enzyme inhibition with quinapril improves endothelial vasomotor dysfunction in patients with coronary artery disease. The TREND (Trial on Reversing Endothelial Dysfunction) Study. *Circulation* 94 : 258~265, 1996
- 5) 堀本和志, 高明, 井上仁喜, 他 : 塩酸マニジピン投与による高血圧肥大心での心筋組織再構築と冠血流予備能の改善. *臨床と研究* 75 : 1408~1412, 1998
- 6) Prasad A, Husain S, Quyyumi AA : Effect of enalaprilat on nitric oxide activity in coronary artery disease. *Am J Cardiol* 84 : 1~6, 1999
- 7) Cannon RO III, Epstein SE : Microvascular angina as a cause of chest pain with angiographically normal coronary arteries. *Am J Cardiol* 61 : 1338~1343, 1988
- 8) Egashira K, Inou T, Hirooka Y, et al : Evidence of impaired endothelium-dependent coronary vasodilatation in patients with angina pectoris and normal coronary angiograms. *N Engl J Med* 328 : 1659~1664, 1993
- 9) Horimoto M, Takenaka T, Igarashi K, et al : Alteration of phasic flow-velocity pattern during occlusive coronary artery spasm. *Am Heart J* 128 : 1259~1264, 1994
- 10) Horimoto M, Igarashi K, Takenaka T, et al : Acetylcholine- and ergonovine-induced coronary microvascular spasm reflected by increased coronary vascular resistance and myocardial lactate production. *Clin Cardiol* 23 : (in press)
- 11) Pijls NH, van Son JA, Kirkeeide RL, et al : Experimental basis of determining maximum coronary, myocardial, and collateral blood flow by pressure measurements for assessing functional stenosis severity before and after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Circulation* 87 : 1354~1367, 1993
- 12) Pijls NH, De Bruyne B, Peels K, et al : Measurement of fractional flow reserve to assess the functional severity of coronary-artery stenoses. *N Engl J Med* 334 : 1703~1708, 1996
- 13) Bech GJW, De Bruyne B, Bonnier HJRM, et al : Long-term follow-up after deferral of percutaneous transluminal coronary angioplasty of intermediate stenosis on the basis of coronary pressure measurement. *J Am Coll Cardiol* 31 : 841~847, 1998
- 14) Takagi A, Tsurumi Y, Ishii Y, et al : Clinical potential of intravascular ultrasound for physiological assessment of coronary stenosis : relationship between quantitative ultrasound tomography and pressure-derived fractional flow reserve. *Circulation* 100 : 250~255, 1999
- 15) Stone GW, Hodgson JM, St Goar FG, et al : Improved procedural results of coronary angioplasty with intravascular ultrasound-guided balloon sizing: the CLOUT pilot trial. Clinical outcomes with ultrasound trial (CLOUT) investigators. *Circulation* 95 : 2044~2052, 1997
- 16) Colombo A, Hall P, Nakamura S, et al : Intracoronary stenting without anticoagulation accomplished with intravascular ultrasound guidance. *Circulation* 91 : 1676~1688, 1995
- 17) Simonton CA, Leon MB, Baim DS, et al : Optimal directional coronary atherectomy : final results of the optimal atherectomy restenosis study (OARS). *Circulation* 97 : 332~339, 1998
- 18) de Jaegere P, Mudra H, Figulla H, et al : Intravascular ultrasound-guided optimized stent deployment. Immediate and 6 months clinical and angiographic results from the multicenter ultrasound stenting in coronaries study. *Eur Heart J* 19 : 1214~1223, 1998
- 19) Sherman CT, Litvack F, Grundfest W, et al : Coronary angiography in patients with unstable angina pectoris. *N Engl J Med* 315 : 913~919, 1986
- 20) Mizuno K, Miyamoto A, Satomura K, et al : Angioscopic coronary macromorphology in patients with acute coronary disorders. *Lancet* 337 : 809~812, 1991
- 21) Mizuno K, Satomura K, Miyamoto A, et al : Angioscopic evaluation of coronary-artery thrombi in acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 326 : 287~291, 1992
- 22) den Heijer P, Foley DP, Escaned J, et al : Angioscopic versus angiographic detection of intimal dissection and intracoronary thrombus. *J Am Coll Cardiol*

sonnier HJRM, et al :
 referral of percutaneous
 plasty of intermediate
 coronary pressure meas-
 l : 841~847, 1998

et al : Clinical potential
 for physiological as-
 sis : relationship be-
 l tomography and pres-
 v reserve. Circulation

t Goar FG, et al : Im-
 of coronary angioplasty
 l-guided balloon sizing:
 al outcomes with ultra-
 gators. Circulation 95 :

a S, et al : Intracoronary
 tion accomplished with
 idance. Circulation 91 :

aim DS, et al : Optimal
 ctomy : final results of
 estenosis study (OARS).
 998

ulla H, et al : Intravascu-
 nized stent deployment.
 linical and angiographic
 r ultrasound stenting in
 J 19 : 1214~1223, 1998

rundfest W, et al : Coro-
 ts with unstable angina
 : 913~919, 1986

atomura K, et al : Angio-
 phology in patients with
 Lancet 337 : 809~812,

iiyamato A, et al : Angio-
 onary-artery thrombi in
 . N Engl J Med 326 : 287

Escaned J, et al : Angio-
 c detection of intimal dis-
 thrombus. J Am Coll Car-

diol 24 : 649~654, 1994

23) Ambrose JA, Winters SL, Arora RR, et al : Coronary
 angiographic morphology in myocardial infarction :
 a link between the pathogenesis of unstable angina
 and infarction. J Am Coll Cardiol 6 : 1233~1238,
 1985

24) Gotoh K, Minamino T, Katoh O, et al : The role of
 intracoronary thrombus in unstable angina: angiog-
 raphic assessment and thrombolytic therapy during
 ongoing anginal attacks. Circulation 77 : 526~534,
 1988

25) de Feyter PJ, Ozaki Y, Baptista J, et al : Ischemia-
 related lesion characteristics in patients with stable
 or unstable angina. A study with intracoronary an-

gioscopy and ultrasound. Circulation 92 : 1408~
 1413, 1995

26) Ueda Y, Asakura M, Hirayama A, et al : Intracoro-
 nary morphology of culprit lesions after reperfusion
 in acute myocardial infarction: serial angioscopic
 observations. J Am Coll Cardiol 27 : 606~610, 1996

27) White CJ, Ramee SR, Collins TJ, et al : Coronary
 thrombi increase PTCA risk. Angioscopy as a clinical
 tool. Circulation 93 : 253~258, 1996

28) Asakura M, Ueda Y, Nanto S, et al: remodeling of in-
 stent neointima, which became thinner and trans-
 parent over 3 years: serial angiographic and angio-
 scopic follow-up. Circulation 97 : 2003~2006, 1998

× × ×

× ×

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☒ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☒ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.